医甲様式２

論文審査の要旨（甲）

申請者領域・分野　氏名	腫瘍制御科学領域　婦人科腫瘍学教育研究分野 氏名　山内愛紗
指導教授氏名	横山　良仁
論文審査担当者	主　査　大山　力 副　査　袴田　健一　　　　副　査　鬼島　宏

（論文題目）
Functional role of tau protein in epithelial ovarian cancer cells
（上皮性卵巣癌細胞におけるタウ蛋白の機能）

（論文審査の要旨）

現在、上皮性卵巣癌に対する化学療法はパクリタキセルと白金製剤によるレジメが第一選択となっている。微小管関連蛋白タウ（MAPT）は微小管への結合部位がパクリタキセルと同じであるため競合阻害効果を有する。そこで、本学位請求者らは上皮性卵巣癌細胞における MAPT の機能を明らかにするために以下の実験を行った。

① 複数の卵巣癌細胞株（OVCAR3、DISS、HRA、OVISE、TOV112D、MCAS）を用いて、MAPT の発現レベルを検討した。
② MAPT の発現がもっとも高度であった上皮性卵巣癌細胞株 TOV112D および MAPT の発現を認めなかった細胞株 HRA を用いて、MAPT DNA あるいは MAPT siRNA 導入が細胞増殖に及ぼす影響を検討した。
③ TOV112D において、MAPT DNA や MAPT siRNA を導入することで MAPT を過剰発現、もしくはダウンレギュレーションさせた場合のアポトーシス誘導効果に関して検討した。

その結果、MAPT の発現が高度な TOV112D 細胞において、パクリタキセル濃度 0,1,10 μg/ml の場合に、MAPT DNA 導入によって細胞増殖が抑制された。一方、MAPT の発現が認められなかった HRA 細胞においては TOV112D 細胞と同様の現象は認められなかった。MAPT siRNA 導入実験においては、TOV112D 細胞で、パクリタキセル濃度 0,1,10 μg/ml の場合にコントロール群に比較して有意に細胞増殖を抑制した。MAPT の発現レベルが低かった OVCAR3 細胞では同様の現象は認められなかった。さらに、TOV112D 細胞に MAPT DNA もしくは MAPT siRNA を導入した場合、コントロールに比較してアポトーシス誘導効果が有意に高度であった。TOV112D 細胞においては MAPT DNA または MAPT siRNA を導入した場合、パクリタキセルが存在しなくても細胞増殖が抑制されることが判明した。MAPT は微小管の重合や脱重合に関与していることから、MAPT DNA を導入した場合は重合が促進されて、脱重合が阻害されることにより、細胞分裂が抑制されアポトーシスに陥るのではないかと推測された。また、MAPT siRNA を導入した場合には、微小管の重合自体が阻害されて細胞分裂できず、アポトーシスに陥るのではないかと推測された。アポトーシス誘導効果は MAPT DNA 群が MAPT siRNA 群より高くなっており、MAPT DNA 導入による細胞増殖抑制効果の方がより強いものと推測された。

本研究によって、タウ蛋白の過剰発現もしくはダウンレギュレーションによりアポトーシスが誘導され、細胞増殖が抑制されることが明らかになった。本研究は上皮性卵巣癌におけるタウ蛋白の機能を明らかにした初めての研究であり、今後新たな分子標的治療への応用も十分に期待できる優れた研究である。よって、学位授与に値する。

公表雑誌等名	Reproductive Medicine and Biology（掲載予定）